

REC'D	30 SEP 2004
WIPO	PCT



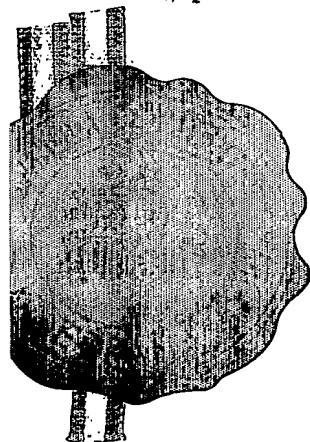
MINISTERIO  
DE INDUSTRIA, TURISMO  
Y COMERCIO



# CERTIFICADO OFICIAL

Por la presente certifico que los documentos adjuntos son copia exacta de la solicitud de PATENTE de INVENCION número 200301672, que tiene fecha de presentación en este Organismo el 16 de Julio de 2003.

Madrid, 16 de Septiembre de 2004



El Director del Departamento de Patentes  
e Información Tecnológica.

P.D.

Mª DEL MAR BIARGE MARTÍNEZ

**PRIORITY DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

BEST AVAILABLE COPY



MINISTERIO  
DE CIENCIA  
Y TECNOLOGÍA



Oficina Española  
de Patentes y Marcas

## INSTANCIA DE SOLICITUD

NUMERO DE SOLICITUD

P200301672

03 JUL 16 10:01

FECHA Y HORA DE PRESENTACIÓN EN LA O.E.P.M.

FECHA Y HORA DE PRESENTACIÓN EN LUGAR DISTINTO O.E.P.M.

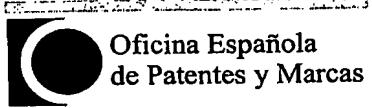
(4) LUGAR DE PRESENTACIÓN: CÓDIGO  
Madrid 28

(1) MODALIDAD: <input checked="" type="checkbox"/> PATENTE DE INVENCIÓN <input type="checkbox"/> MODELO DE UTILIDAD						
(2) TIPO DE SOLICITUD: <input type="checkbox"/> ADICIÓN A LA PATENTE <input type="checkbox"/> SOLICITUD DIVISIONAL <input type="checkbox"/> CAMBIO DE MODALIDAD <input type="checkbox"/> TRANSFORMACIÓN SOLICITUD PATENTE EUROPEA <input type="checkbox"/> PCT: ENTRADA FASE NACIONAL		(3) EXP. PRINCIPAL O DE ORIGEN: MODALIDAD N.º SOLICITUD FECHA SOLICITUD				
(5) SOLICITANTE (S): APELLIDOS O DENOMINACIÓN SOCIAL  ITALFARMACO, S.A.		NOMBRE OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS				
		NACIONALIDAD Española	CÓDIGO PAÍS ES	DNI/CIF A-78570611	CNAE 244	PYME 4
(6) DATOS DEL PRIMER SOLICITANTE: DOMICILIO C/San Rafael, 3 LOCALIDAD Alcobendas PROVINCIA Madrid PAÍS RESIDENCIA España NACIONALIDAD Española		Dpto. SECRETARÍA GENERAL REPROGRAFIA Panamá, 1 - Madrid 28071	TELÉFONO 91 657 23 23 FAX 91 657 23 60 CORREO ELECTRÓNICO bbanfi@itfsp.com CÓDIGO POSTAL 28108 CÓDIGO PAÍS ES CÓDIGO PAÍS ES			
(7) INVENTOR (ES): ACEBRÓN FERNÁNDEZ CAMPUZANO GARCÍA		APELLIDOS ALVARO ANA	NOMBRE Española Española	NACIONALIDAD ES ES	CÓDIGO PAÍS ES ES	
(8) <input type="checkbox"/> EL SOLICITANTE ES EL INVENTOR <input checked="" type="checkbox"/> EL SOLICITANTE NO ES EL INVENTOR O ÚNICO INVENTOR		(9) MODO DE OBTENCIÓN DEL DERECHO: <input checked="" type="checkbox"/> INVENC. LABORAL <input type="checkbox"/> CONTRATO <input type="checkbox"/> SUCESIÓN				
(10) TÍTULO DE LA INVENCION: FORMULACIONES MUCOADHESIVAS SEMISÓLIDAS						

(11) EFECTUADO DEPÓSITO DE MATERIA BIOLÓGICA: <input type="checkbox"/> SI <input checked="" type="checkbox"/> NO																								
(12) EXPOSICIONES OFICIALES: LUGAR																								
(13) DECLARACIONES DE PRIORIDAD: PAÍS DE ORIGEN      CÓDIGO PAÍS      NÚMERO      FECHA																								
(14) EL SOLICITANTE SE ACOGE AL APLAZAMIENTO DE PAGO DE TASAS PREVISTO EN EL ART. 162. LEY 11/86 DE PATENTES <input type="checkbox"/>																								
(15) AGENTE /REPRESENTANTE: NOMBRE Y DIRECCIÓN POSTAL COMPLETA. (SI AGENTE P.I., NOMBRE Y CÓDIGO) (RELLÉNESE, ÚNICAMENTE POR PROFESIONALES)																								
(16) RELACIÓN DE DOCUMENTOS QUE SE ACOMPAÑAN: <table border="0"> <tr> <td><input checked="" type="checkbox"/> DESCRIPCIÓN N.º DE PÁGINAS: 21</td> <td><input type="checkbox"/> DOCUMENTO DE REPRESENTACIÓN</td> <td>FIRMA DEL SOLICITANTE / REPRESENTANTE</td> </tr> <tr> <td><input checked="" type="checkbox"/> N.º DE REIVINDICACIONES: 19</td> <td><input checked="" type="checkbox"/> JUSTIFICANTE DEL PAGO DE TASA DE SOLICITUD</td> <td><i>Santiago Serradell Cónsul General Delegado</i></td> </tr> <tr> <td><input checked="" type="checkbox"/> DIBUJOS, N.º DE PÁGINAS: 2</td> <td><input type="checkbox"/> HOJA DE INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA</td> <td></td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> LISTA DE SECUENCIAS N.º DE PÁGINAS:</td> <td><input type="checkbox"/> PRUEBAS DE LOS DIBUJOS</td> <td></td> </tr> <tr> <td><input checked="" type="checkbox"/> RESUMEN</td> <td><input type="checkbox"/> CUESTIONARIO DE PROSPECCIÓN</td> <td></td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> DOCUMENTO DE PRIORIDAD</td> <td><input checked="" type="checkbox"/> OTROS: Declaración Adquis. Derechos</td> <td></td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> TRADUCCIÓN DEL DOCUMENTO DE PRIORIDAD</td> <td></td> <td></td> </tr> </table> OTIFICACIÓN SOBRE LA TASA DE CONCESIÓN: <p>Se le notifica que esta solicitud se considerará retirada si no procede al pago de la tasa de concesión; para lo que esta tasa dispone de tres meses a contar desde la publicación del anuncio de la concesión en el BOPI, más los diez días que establece el art. 81 del R.D. 2245/1986.</p>				<input checked="" type="checkbox"/> DESCRIPCIÓN N.º DE PÁGINAS: 21	<input type="checkbox"/> DOCUMENTO DE REPRESENTACIÓN	FIRMA DEL SOLICITANTE / REPRESENTANTE	<input checked="" type="checkbox"/> N.º DE REIVINDICACIONES: 19	<input checked="" type="checkbox"/> JUSTIFICANTE DEL PAGO DE TASA DE SOLICITUD	<i>Santiago Serradell Cónsul General Delegado</i>	<input checked="" type="checkbox"/> DIBUJOS, N.º DE PÁGINAS: 2	<input type="checkbox"/> HOJA DE INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA		<input type="checkbox"/> LISTA DE SECUENCIAS N.º DE PÁGINAS:	<input type="checkbox"/> PRUEBAS DE LOS DIBUJOS		<input checked="" type="checkbox"/> RESUMEN	<input type="checkbox"/> CUESTIONARIO DE PROSPECCIÓN		<input type="checkbox"/> DOCUMENTO DE PRIORIDAD	<input checked="" type="checkbox"/> OTROS: Declaración Adquis. Derechos		<input type="checkbox"/> TRADUCCIÓN DEL DOCUMENTO DE PRIORIDAD		
<input checked="" type="checkbox"/> DESCRIPCIÓN N.º DE PÁGINAS: 21	<input type="checkbox"/> DOCUMENTO DE REPRESENTACIÓN	FIRMA DEL SOLICITANTE / REPRESENTANTE																						
<input checked="" type="checkbox"/> N.º DE REIVINDICACIONES: 19	<input checked="" type="checkbox"/> JUSTIFICANTE DEL PAGO DE TASA DE SOLICITUD	<i>Santiago Serradell Cónsul General Delegado</i>																						
<input checked="" type="checkbox"/> DIBUJOS, N.º DE PÁGINAS: 2	<input type="checkbox"/> HOJA DE INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA																							
<input type="checkbox"/> LISTA DE SECUENCIAS N.º DE PÁGINAS:	<input type="checkbox"/> PRUEBAS DE LOS DIBUJOS																							
<input checked="" type="checkbox"/> RESUMEN	<input type="checkbox"/> CUESTIONARIO DE PROSPECCIÓN																							
<input type="checkbox"/> DOCUMENTO DE PRIORIDAD	<input checked="" type="checkbox"/> OTROS: Declaración Adquis. Derechos																							
<input type="checkbox"/> TRADUCCIÓN DEL DOCUMENTO DE PRIORIDAD																								
FIRMA DEL FUNCIONARIO <i>C</i>																								



MINISTERIO  
DE CIENCIA  
Y TECNOLOGÍA



HOJA DE INFORMACION COMPLEMENTARIA

NÚMERO DE SOLICITUD

P200301672

FECHA DE PRESENTACIÓN

PATENTE DE INVENCION

MODELO DE UTILIDAD

(5) SOLICITANTES: APELLOS O DENOMINACIÓN SOCIAL		NOMBRE	NACIONALIDAD	CÓDIGO PAÍS	DNI/CIF	CNAE	PYME
(7) INVENTORES: HERNÁNDEZ MARTÍN IGARTUA OLAECHEA PEDRAZ MUÑOZ RODRÍGUEZ GASCÓN		APELLIDOS	NOMBRE ROSA MARÍA MANUELA JOSÉ LUIS ALICIA	NACIONALIDAD Española Española Española Española			
(12) EXPOSICIONES OFICIALES:		LUGAR	FECHA				
(13) DECLARACIONES DE PRIORIDAD: PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	NÚMERO	FECHA			



MINISTERIO  
DE CIENCIA  
Y TECNOLOGÍA



Oficina Española  
de Patentes y Marcas

NÚMERO DE SOLICITUD

P200301672

FECHA DE PRESENTACIÓN

## RESUMEN Y GRÁFICO

RESUMEN (Máx. 150 palabras)

**Formulaciones mucoadhesivas semisólidas de aplicación vaginal que contienen al menos dos polímeros bioadhesivos gelificantes y opcionalmente un ingrediente activo, útiles en la prevención y/o el tratamiento de diversas patologías y trastornos del ser humano o animal.**

GRÁFICO

(VER INFORMACIÓN)

BEST AVAILABLE COPY



MINISTERIO  
DE CIENCIA  
Y TECNOLOGÍA



(12)

## SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN

(21) NÚMERO DE SOLICITUD

P 200301672

(31) NÚMERO	DATOS DE PRIORIDAD		(33) PAÍS	(22) FECHA DE PRESENTACIÓN
	(32) FECHA			
				(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISORIA

(71) SOLICITANTE (S)

ITALFARMACO, S.A.

DOMICILIO C/San Rafael,3 - 28108 Alcobendas - Madrid - ESPAÑA NACIONALIDAD Española

(72) INVENTOR (ES) ACEBRÓN FERNÁNDEZ, ALVARO; CAMPUZANO GARCÍA, ANA; HERNÁNDEZ MARTÍN, ROSA MARÍA;  
IGARTUA OLAECHEA, MANUELA; PEDRAZ MUÑOZ, JOSÉ LUIS; RODRÍGUEZ GASCÓN, ALICIA.

(51) Int. Cl.

GRÁFICO (SÓLO PARA INTERPRETAR RESUMEN)

(54) TÍTULO DE LA INVENCIÓN

FORMULACIONES MUCOADHESIVAS SEMISÓLIDAS

(57) RESUMEN

Formulaciones mucoadhesivas semisólidas de aplicación vaginal, que contienen al menos dos polímeros bioadhesivos gelificantes y opcionalmente un ingrediente activo, útiles en la prevención y/o el tratamiento de diversas patologías y trastornos del ser humano o animal.

## RESUMEN

5 Formulaciones mucoadhesivas semisólidas de aplicación vaginal, con características técnicas y organolépticas mejoradas, que contienen al menos dos polímeros bioadhesivos gelificantes y opcionalmente un ingrediente activo, útiles en prevención y/o tratamiento de diversas patologías y trastornos del ser humano o animal.

## FORMULACIONES MUCOADHESIVAS

Esta invención se refiere a formulaciones mucoadhesivas semisólidas de aplicación vaginal, que comprenden al menos dos polímeros bioadhesivos y opcionalmente un ingrediente activo.

5 También hace referencia a sus usos en prevención o tratamiento de diversas patologías y trastornos del ser humano o animal.

## ESTADO DE LA TÉCNICA

10 El término bioadhesión se utiliza para definir la habilidad de un material natural o sintético de pegarse a membranas biológicas, resultando en un íntimo contacto del material con el tejido por un período más o menos prolongado de tiempo. La mucoadhesión se refiere a un caso especial de bioadhesión en 15 el que el tejido es una mucosa.

Estos conceptos han recibido un grado significativo de atención debido a su potencial aplicación en la administración de fármacos. Aunque existe debate acerca del mecanismo de bioadhesión, la mayoría de los investigadores concuerdan en que 20 este fenómeno es de interés porque incrementa el tiempo de residencia de una forma farmacéutica en el sitio de absorción, y esto puede resultar en un aumento de la biodisponibilidad del fármaco.

Una formulación bioadhesiva de liberación controlada puede 25 mejorar la eficacia y/o la seguridad de un tratamiento ayudando a mantener las concentraciones de fármaco entre los niveles efectivo y tóxico, localizándolo en un tejido específico, aumentando la intimidad y duración de contacto entre el complejo fármaco-polímero y la superficie tisular.

30 Por otra parte, una composición bioadhesiva cuando es administrada por vía tópica (por ejemplo vaginal) no experimenta metabolismo de primer paso por el hígado.

EP 0431719, EP 0500807, EP 0719146, WO 9610989, WO 9913862 y WO 0124788 describen formulaciones bioadhesivas con un polímero de ácido carboxílico entrecruzado (Polycarbophil) y un polímero gelificante (preferiblemente Carbopol 934P) que pueden contener diferentes principios activos.

FR 2609391 - GB 2199495 describen supositorios bioadhesivos de aplicación vaginal formados por, al menos, un polímero hidrofílico (NaCMC, HPMC o Carbopol) y un medicamento (antifúngicos del tipo nistatina o imidazólicos).

WO 85/02092 describe composiciones bioadhesivas para aplicación en piel o mucosas que incluyen un polímero entrecruzado carboxi-funcional (Polycarbophil) y un agente terapéutico.

US 5942243 describe una composición mucoadhesiva en forma de hidrogel que comprende uno o más fármacos (clotrimazol, nonoxynol-9, progesterona, etc.) y un copolímero termoplástico.

EP 0818194 describe composiciones hidratantes adhesivas a biomembranas que comprenden preferiblemente un polímero entrecruzado con grupos carboxilo (Stablese, Carbopol 934P), un polímero soluble en agua (Gantrez, NaCMC) y un compuesto polihidroxilado (glicerina, propilenglicol). Opcionalmente pueden contener medicamentos (antifúngicos, antibacterianos, antivirales, espermicidas, etc.)

WO 97/15314 describe una composición farmacéutica vaginal en forma de gel que contiene una fuente de peróxido (peróxido de hidrógeno), un sistema buffer (ácido cítrico / citrato), un polímero bioadhesivo acuoso soluble (Carbopol 974P) y, opcionalmente, un agente terapéutico adicional (nonoxynol-9, etc.)

WO 98/20872 describe formulaciones tópicas que comprenden un lípido microbicida (monocarpin) en un agente formador de hidrogel (Carbopol, povidona, NaCMC, etc.)

WO 98/05303 describe complejos mucoadhesivos de Polycarbophil y antifúngico o antiprotozoario (de tipo imidazol o triazol) útiles en el tratamiento tópico de afecciones de mucosa, y formulaciones en gel que los contienen.

WO 00/47144 describe una composición bioadhesiva vaginal basada en formulación sinérgica de carragenina, agarosa, polímeros de ácido acrílico (Pemulen) o Polycarbophil y agente terapéutico.

5 WO 00/50078 describe microesferas para aplicación en mucosas que comprenden al menos un antígeno y un bioadhesivo (HPMC, Carbopol, Polycarbophil).

En suma, muchas formulaciones farmacéuticas bioadhesivas han sido estudiadas en los últimos años, no siempre con éxito. 10 Existe, por tanto, la necesidad de disponer de nuevas composiciones con propiedades bioadhesivas y organolépticas optimizadas.

Los productos farmacéuticos bioadhesivos se pueden presentar en distintas formas (partículas, suspensiones, comprimidos, 15 supositorios, geles, etc.) y ser administrados por diferentes vías (ocular, nasal, vaginal, gastrointestinal, rectal, dérmica, etc.).

La administración de fármacos por vía vaginal puede ser una alternativa preferida en ciertos casos aunque, para que la 20 terapia sea exitosa, se deben superar algunas dificultades.

Las formulaciones a utilizar por esta vía deben ser cuidadosamente diseñadas para no producir efectos indeseados en la paciente que conduzcan al incumplimiento del tratamiento. Se ha visto que comprimidos y supositorios pueden causar 25 molestias (irritación), óvulos y cremas pueden producir flujo vaginal excesivo.

Además, es preferible que las composiciones posean buenas propiedades bioadhesivas pues, debido a las características anatómicas y fisiológicas de la vagina, es muy difícil lograr 30 que permanezcan adheridas a sus paredes y puedan liberar el fármaco en esta área durante un período de tiempo prolongado.

La vagina es un tubo fibromuscular hueco formado por tres capas tisulares: mucosa, muscular y adventicia.

La mucosa vaginal está constituida por epitelio escamoso estratificado no queratinizado, carente de glándulas.

El epitelio vaginal es sensible a hormonas y manifiesta cambios cílicos y dependientes de la edad tanto morfológicos como

5 funcionales. Hasta la pubertad ocurre una atrofia fisiológica.

Durante la pubertad, por acción de las hormonas ováricas, el epitelio incrementa su grosor y resistencia para comenzar a ser más o menos atrófico una vez instaurada la menopausia.

La mucosa vaginal se continúa hacia el exterior, a nivel de los 10 genitales externos, formando la mucosa vulvar, constituida por un epitelio similar al vaginal.

La vagina está colonizada por flora bacteriana mixta en la que predominan los lactobacilos. Hasta la menopausia el pH normal 15 está entre 3,5 y 4,5. En las mujeres postmenopáusicas el pH vaginal pasa a ser relativamente alto y pierde las colonias de lactobacilos.

La funcionalidad fisiológica de la zona vulvovaginal puede facilitar, en ciertas circunstancias, el establecimiento de 20 patologías de base inflamatoria o infecciosa.

Las condiciones inflamatorias que afectan la mucosa vaginal y pueden afectar también a la vulva son denominadas vulvovaginitis. Pueden ser secundarias a múltiples causas incluyendo infecciones, irritación, alergia o enfermedades 25 sistémicas.

Para el alivio sintomático del prurito vaginal extremo, especialmente en las vulvovaginitis pediátricas, se suele recurrir a la administración de derivados de adrenocorticoideos por vía tópica (en piel o membranas mucosas externas).

30 Las infecciones vulvovaginales requieren del tratamiento con distintos fármacos por vía oral o intravaginal, por ejemplo antisépticos, antibióticos, antimicóticos o antivirales, dependiendo de su etiología.

Las vulvovaginitis atróficas se suelen tratar con geles hidratantes tópicos (vaginales), sin principio activo o con estrógenos, dependiendo de su causa.

Existen además otras indicaciones para el tratamiento por vía vaginal, tanto para el abordaje de problemas locales como de trastornos sistémicos.

La dificultad o imposibilidad de concebir o mantener el embarazo 5 puede requerir de estimulación/apoyo de la fase lútea en mujeres en edad fértil.

Asimismo, en los abortos de repetición o amenazas de aborto se recurre a la administración empírica de progesterona natural por vía vaginal.

10 En los programas de reproducción asistida (por diferentes técnicas) se suele recurrir a la administración de hormonas, preferentemente progesterona natural, tanto por vía oral como vaginal. En algunos de estos programas se administra también estriol por vía vaginal.

15 En inducción del parto o finalización de la gestación, se contempla administrar prostaglandinas o sus análogos, con vistas a la maduración y dilatación del cérvix uterino y la estimulación uterina.

En patologías cicatriciales, por ejemplo luego de episiotomía 20 postparto o tras conización cervical, se suelen administrar por vía tópica fármacos que favorecen la cicatrización.

Por otra parte, ante la necesidad de métodos anticonceptivos se ha propuesto la administración de gestágenos y estrógenos por vía vaginal.

25 Existe, por tanto, la necesidad de contar con composiciones farmacéuticas mucoadhesivas vaginales de fácil aplicación, elevada bioadhesión, no irritantes ni incómodas para la paciente y que permitan liberación controlada de principios activos.

30

#### BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Fig.1 - gráfico que ilustra la bioadhesión (indicada en términos de Área) de cinco formulaciones (A, B, C, D y E) de acuerdo a la presente invención.

Fig.2 - gráfico que ilustra la bioadhesión comparada de dos formulaciones de acuerdo a la presente invención (G y H) con una disponible comercialmente (F - Crinone®)

5

Fig.3 - gráfico que ilustra los perfiles de cesión de cuatro formulaciones de acuerdo a la presente invención

Fig.4 - gráfico que ilustra los perfiles de cesión de 10 formulaciones de estriol 0,05% con distintos excipientes.

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se proporcionan formulaciones mucoadhesivas semisólidas que se 15 pueden aplicar fácilmente, poseen muy buena bioadhesión, no causan irritación ni molestias al paciente, tienen propiedades hidratantes y permiten la liberación controlada de principio(s) activo(s).

Las formulaciones de la presente invención tienen muy buena 20 capacidad bioadhesiva. Permiten un contacto directo y prolongado del agente hidratante y/o del fármaco con biomembranas, asegurando así una acción óptima sobre éstas sin producir mayores molestias al paciente.

Por otra parte, poseen agradables propiedades organolépticas 25 las que, sumadas a su elevada bioadhesión, contribuyen a mejorar el cumplimiento en "tratamientos preventivos" o terapéuticos.

Asimismo, los geles bioadhesivos de la presente invención muestran una gran versatilidad. Permiten incorporar cantidades 30 muy dispares de fármaco (desde centésimas a decenas de gramos de principio activo/100 gramos de formulación) manteniendo excelente bioadhesión y logrando eficacia terapéutica.

Por otra parte, mediante la selección cuali y cuantitativa de sus componentes, permiten ajustar el perfil de cesión del fármaco de acuerdo al objetivo buscado en cada caso, haciendo posible espaciar las aplicaciones (hasta una aplicación diaria o 5 incluso más) y/o obtener un producto seguro.

En consecuencia, las formulaciones de la presente invención van a ser útiles como composiciones hidratantes y/o para la administración controlada de fármacos en mucosas, en particular 10 a nivel vaginal.

Una clase preferida de polímeros bioadhesivos a utilizar en esta invención es la constituida por polímeros de ácido acrílico entrecruzado con alilsucrosa o aliléteres del pentaeritritol, 15 disponibles comercialmente bajo la denominación Carbopol® (Carbomer) por B.F.Goodrich Chemical Co.

Carbopol 934P se suele considerar el candidato ideal para administración vaginal. Durante el desarrollo de las formulaciones de la presente invención, se ha encontrado que 20 otros polímeros, por ejemplo Carbopol 971P, pueden ser empleados con muy buenos resultados.

Otra clase de polímero bioadhesivo a emplear en la presente invención es la constituida por polímeros de ácido acrílico 25 entrecruzado con divinilglicol, disponible comercialmente con la marca Noveon® AA-1 Polycarbophil USP (Policarbofil AA1).

En particular, el uso conjunto de Carbopol 971P NF y 30 Policarbofil AA1 confiere excelentes propiedades bioadhesivas a las formulaciones presentes.

Una realización de la presente invención se refiere a formulaciones bioadhesivas que comprenden:

- un primer polímero gelificante bioadhesivo del tipo del ácido poliacrílico entrecruzado con divinilglicol (en particular 35 Policarbofil AA1) en una cantidad entre 0,1% y 5% en peso de la formulación,

- un segundo polímero gelificante bioadhesivo derivado del ácido acrílico entrecruzado con alilsacarosa o alilpentaeritritol, seleccionado entre Carbopol 971P, Carbopol 940, Carbopol 941, Carbopol 980, Carbopol 981, en una cantidad entre 0,1% y 5% en peso de la formulación,
- un agente hidratante (o humectante) seleccionado entre glicerina, propilenglicol, dipropilenglicol, polietilenglicoles (por ejemplo PEG-4, PEG-6, PEG-8), poligliceroles (como diglicerol o triglicerol), sorbitol, pentaeritriol, derivados de metiléter de glucosa, en una cantidad entre 0% y 20% en peso de la formulación,
- un componente graso, seleccionado entre parafina, vaselina, aceite mineral, aceites vegetales (por ejemplo de palma, maíz, cacahuete), aceites vegetales hidrogenados, en una cantidad entre 0% y 20% en peso de la formulación,
- un agente solubilizante (o tensioactivo) seleccionado entre ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol (como Labrafil M 1944) y derivados polioxietilenados de aceite de ricino (como Cremophor EL), en una cantidad entre 0% y 20% en peso de la formulación,
- un agente neutralizante, seleccionado de NaOH, KOH y trietanolamina, en cantidad suficiente para situar el pH de la formulación entre 2 y 6,
- agua, en cantidad suficiente para completar la formulación.

Además de los componentes antes mencionados, las formulaciones de la presente invención pueden incluir uno o más aditivos farmacéuticamente aceptables.

Aditivos usuales ...incluyen ...agentes conservantes seleccionados entre parabenos (por ejemplo metilparabeno, propilparabeno) ácido sórbico y sus sales, ácido benzoico y sus sales, etc. en una cantidad entre 0,02% y 1% en peso de la formulación.

Otros aditivos que pueden ser utilizados son aromatizantes, colorantes e incrementadores de la penetración.

Los fármacos que pueden ser administrados empleando las formulaciones de la presente invención, pero sin limitarse exclusivamente a ellos, incluyen: hormonas, antibacterianos, antifúngicos, antivirales, agentes anti-enfermedad de trasmisión sexual (anti-STD), espermicidas, anestésicos locales, anti-inflamatorios, relajantes del músculo liso (antiespasmódicos), inductores del parto (prostaglandinas), etc.

A modo de ejemplos no limitativos cabe citar los siguientes:

Estrógenos: estriol, 17-β-estradiol.

10 Progestágenos: progesterona, medrogestona, medroxi-progesterona.

Antiprotozoarios : metronidazol

Antibacterianos: clindamicina, trimetoprim, sulfametoxazol, penicilinas (ampicilina, meticilina), cefalosporinas, tetraciclinas (doxiciclina), bacitracina, lincomicina, colistina, polimixina B, 15 vancomicina, gentamicina, kanamicina, neomicina, estreptomicina, eritromicina, amikacina, tobramicina.

Antifúngicos: clotrimazol, ketoconazol, miconazol, fenticonazol, tioconazol, sertaconazol, oxiconazol, itraconazol, butaconazol, terconazol, saperconazol, troconazol, fluconazol, econazol,

20 nistatina, amfotericina B.

Antivirales (anti-HIV, anti-Herpes) con propiedades espermicidas: nonoxinol-9, octoxinol-9, menfegol.

Anestésicos locales: tetracaina, mepivacaina, lidocaina, benzocaina, procaina.

25 Corticoesteroides antiinflamatorios (glucocorticoides): betametasona, hidrocortisona, triamcinolona, mometasona.

Antiinflamatorios no esteroideos: diclofenac, etodolac, ibuprofeno, indometacina, meloxicam, piroxicam.

Relajantes del músculo liso (agonistas  $\beta$ -adrenérgicos): terbutalina, ritodrina, isoxsuprina, fenoterol, salambutol, hexoprenalina, metaproterenol, bitolterol y pirbuterol.

30 Inductores del parto (Prostaglandinas y análogos): PGE2 (dinoprostona), PGF2 $\alpha$  (dinoprost), carboprost, sulprostona, misoprostol, gemeprost.

Una realización especialmente preferida de la presente invención se refiere a formulaciones bioadhesivas que comprenden progesterona natural micronizada entre 10 y 50 % en peso de la formulación. Estas composiciones son útiles en tratamientos de 5 deficiencias de la fase lútea, en particular en procedimientos de fertilización "in vitro" (FIV).

Otra realización especialmente preferida se refiere a formulaciones mucoadhesivas que contienen estriol en una 10 cantidad entre 0,001 y 1 % en peso de la formulación. Estas composiciones son útiles en el tratamiento o la prevención de atrofia urogenital por déficit estrogénico.

Otra realización especialmente preferida se refiere a 15 formulaciones bioadhesivas que comprenden clotrimazol entre 1 y 50 % en peso de la formulación. Estas composiciones son útiles en el tratamiento o la prevención de candidiasis vaginal.

Otra realización especialmente preferida se refiere a 20 formulaciones mucoadhesivas que contienen clindamicina entre 1 y 30 % en peso de la formulación. Estas composiciones son útiles en el tratamiento o la prevención de vaginosis por agentes infecciosos.

25 Otro aspecto de la presente invención es el uso de los geles bioadhesivos de la presente invención en la preparación de medicamentos para la prevención o el tratamiento de diversas patologías y trastornos a nivel vaginal.

30 Las composiciones mucoadhesivas de la invención son aplicadas en una cantidad suficiente para formar una capa sobre toda la superficie vaginal, usualmente en una cantidad entre 1 a 5 gramos.

35 Los dispositivos que se pueden utilizar con este fin son cualquiera de aquellos conocidos en el estado de la técnica, por ejemplo un aplicador con émbolo.

Otro aspecto de la presente invención se refiere al procedimiento para la preparación de las formulaciones bioadhesivas que comprende los pasos de:

- 5 - añadir los polímeros gelificantes al agua destilada, agitando energicamente hasta conseguir una perfecta dispersión,
- adicionar a la mezcla de la etapa anterior el agente neutralizante, agitando hasta lograr el pH adecuado,
- incorporar el resto de los componentes de la formulación al 10 gel resultante de la etapa anterior.

10 Sin perjuicio de lo cual, cualquier otro método de los conocidos por un experto en la materia, se puede utilizar para la obtención de las formulaciones de la invención.

15

#### ENSAYOS

Las propiedades de las formulaciones de la presente invención se manifiestan a través los siguientes ensayos "in-vitro" e "in-vivo" no limitativos:

20

##### 1- Ensayos de bioadhesión

El aparato utilizado para medir esta propiedad es un analizador de textura, tal como el texturómetro TA-XT 2I de Stable Micro Systems, U.K., y el método es el descrito por Peh, K. et al. en 25 J. Pharm. Sci. 2, 1999 con ciertas modificaciones descritas a continuación.

Una membrana de cuero curtido, ligeramente humedecida con agua destilada, se coloca en el soporte superior móvil del equipo. La cantidad necesaria de gel para formar un disco de alrededor de 4 30 cm de diámetro, se deposita en la plataforma inferior del texturómetro.

Se desplaza la membrana en forma descendente hasta que hace contacto con el gel y se aplica una fuerza predeterminada (0,1 kg durante 30 seg). A continuación se inicia la separación 35 desplazando la membrana en sentido ascendente a una velocidad predeterminada (1 mm/s).

Para evaluar la mucoadhesión de las diferentes formulaciones se determinan la fuerza de adhesión y el trabajo de adhesión. La medida correspondiente a la fuerza de adhesión se obtiene cuando el gel se separa completamente de la membrana. El trabajo de adhesión se calcula a partir del área de la curva obtenida al representar la fuerza que opone el gel a la separación frente al tiempo. Cada gel fue analizado por quintuplicado.

5 Empleando el método antes mencionado (a una temperatura de 25 °C) se determinó la bioadhesión de las formulaciones A a H definidas a continuación.

10 Formulación A:

Clotrimazol	25 % (p/p)
Carbopol 971P	0,5 %
15 Policarbofil AA-1	1,5 %
Glicerina	10 %
NaOH	csp pH 4,5
Agua	csp 100 %

20 Formulación B:

Progesterona	25 % (p/p)
Carbopol 971P	0,5 %
25 Policarbofil AA-1	1,5 %
Propilenglicol	10 %
Cremophor	10 %
NaOH	csp pH 4,5
Agua	csp 100 %

Formulación C:

30 Progesterona	25 % (p/p)
Carbopol 971P	0,5 %
Policarbofil AA-1	1,5 %
Propilenglicol	10 %
NaOH	csp pH 4,5
35 Agua	csp 100 %

## Formulación D:

	Estriol	0,05 % (p/p)
	Carbopol 971P	0,5 %
	Policarbofil AA-1	1,5 %
5	Glicerina	10 %
	Cremophor	10 %
	NaOH	csp pH 4,5
	Agua	csp 100 %

## 10 Formulación E:

	Estriol	0,05 % (p/p)
	Carbopol 971P	0,5 %
	Policarbofil AA-1	1,5 %
	Glicerina	10 %
15	NaOH	csp pH 4,5
	Agua	csp 100 %

## Formulación F: Disponible comercialmente (Crinone®)

20	Progesterona	8 %
----	--------------	-----

## Formulación G:

	Progesterona	8 % (p/p)
	Carbopol 971P	0,5 %
25	Policarbofil AA-1	1,5 %
	Propilenglicol	10 %
	NaOH	csp pH 4,5
	Agua	csp 100 %

## 30 Formulación H:

	Progesterona	8 % (p/p)
	Carbopol 971P	0,5 %
	Policarbofil AA-1	1,5 %
	Propilenglicol	10 %
35	Cremophor	10 %
	NaOH	csp pH 4,5
	Agua	csp 100 %

Los resultados obtenidos se muestran en la tabla I y en los gráficos 1 y 2 del anexo de pág. 27.

Tabla I

<u>Formulación</u>	Fuerza (g)	Área promedio (g s)
A	95,221	603,392
B	118,525	861,549
C	84,324	566,349
D	178,637	580,897
E	118,318	529,677
F	88,760	332,231
G	89,830	515,224
H	115,476	660,255

5

El análisis de estos resultados permite concluir que los geles de la presente invención tienen excelente capacidad bioadhesiva, superando los valores obtenidos con la formulación 10 comercialmente disponible (Formulación F).

Esta característica se mantiene aún a altas cargas de principio activo (Formulaciones A, B y C), lo que las hace útiles en aquellas situaciones en las que se busca una aplicación diaria o una única aplicación de la formulación, como es el caso de los 15 tratamientos FIV con progesterona y la terapia antifúngica con clotrimazol, respectivamente.

2- Ensayos de cesión "in vitro" de formulaciones de estriol

20 El aparato utilizado para determinar los perfiles de cesión es un microdializador, tal como el Quix Sep® de Membrane Filtration Products, Inc. USA, y el método similar al descrito por Senel, S. et al. en Proceed. Int. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater., 1998 o Chang, J.Y. et al. en Int.J.Pharm., 2002 con ciertas 25 modificaciones descritas a continuación.

Se deposita alrededor de 1 g de gel en el dispositivo microdializador y se cubre con una membrana Cellu Sep® T2 de 6.000-8.000 Da de tamaño de corte molecular.

Se introduce el sistema en un vaso con 25-50 ml de solución 5 tampón y se mantiene en agitación magnética media.

A los tiempos preestablecidos se toma 1 ml del medio de disolución y se reemplaza con solución fresca.

Las muestras obtenidas se cuantifican por espectrofluorimetría ( $\lambda_{\text{excitación}} = 280 \text{ nm}$ ,  $\lambda_{\text{emisión}} = 312 \text{ nm}$ ).

10 Se elabora una recta de calibrado con valores de fluorescencia para disoluciones estándar (0,05-10  $\mu\text{g/ml}$ ) y se utiliza para obtener la concentración de estriol de las diferentes muestras. Empleando el método antes mencionado se determinaron los perfiles de cesión de las formulaciones J a R definidas a 15 continuación.

Formulación J:

	Estriol	0,05 % (p/p)
	Carbopol 971P	0,5 %
20	Policarbofil AA-1	1,0 %
	Propilenglicol	10 %
	NaOH	csp pH 4,5
	Agua	csp 100

25 Formulación K:

	Estriol	0,05 % (p/p)
	Carbopol 971P	0,5 %
	Policarbofil AA-1	1,5 %
	Glicerina	10 %
30	NaOH	csp pH 4,5
	Agua	csp 100

Formulación L:

Igual a Form. K pero además contiene 10 % Cremophor.

## Formulación M:

Igual a Form. K pero además contiene 5 % Parafina.

## Formulación N:

5 Igual a Form. K pero con 10% Propilenglicol en lugar de 10% Glicerina

## Formulación O:

Igual a Form. K pero además contiene 5 % Labrafil.

10

## Formulación P:

Igual a Form. K pero además contiene 5 % Vaseline.

## Formulación Q:

15	Estriol	0,005 % (p/p)
	Carbopol 971P	0,5 %
	Policarbofil AA-1	1,0 %
	Glicerina	10 %
	NaOH	csp pH 4,5
20	Agua	csp 100

## Formulación R:

Igual a Form. Q pero además contiene 10% Cremophor.

25

Los resultados obtenidos se muestran en los gráficos 3 y 4 del anexo de pág. 28.

El análisis de los mismos permite concluir que la selección cuali y cuantitativa de los polímeros y demás excipientes 30 permite obtener diferentes perfiles de cesión del principio activo, acordes a los objetivos buscados en cada caso.

Esta característica es particularmente importante en aquellos geles que contienen fármacos de efectos indeseables dependientes de la dosis, como es el caso de los estrógenos.

3-Ensayos de cesión y efectividad "in vivo" de formulaciones de estriol

En el presente estudio se utilizaron un total de 32 ratas Wistar

5 Han hembras ovariectomizadas que se distribuyeron aleatoriamente en 4 grupos con 8 animales cada uno (2 animales/jaula):

Grupo 1: tratado con Formulación T (0,125 mg estriol)

Grupo 2: tratado con Formulación E (0,125 mg estriol)

10 Grupo 3: tratado con Formulación Q (0,0125 mg estriol)

Grupo 4: tratado con Formulación S (0,005 mg estriol)

Formulación E: detallada en pág. 14

Formulación Q: detallada en pág. 17

15 Formulación S: igual a Formulaciones E y Q pero conteniendo 0,002 % de estriol en lugar de 0,05 % y 0,005 % de estriol, respectivamente.

Formulación T: disponible comercialmente (Ovestinon®) conteniendo 0,1% de estriol.

20

Las formulaciones farmacéuticas se administraron tópicamente, mediante una cánula, por vía vaginal en un volumen de 125 µL la primera formulación y 250 µL las tres restantes.

25 Tras haber transcurrido 15 días desde la ovariectomía, se realizó un frotis vaginal diario a cada rata hasta comprobar el estado menopáusico en todas las ratas, determinando la ausencia de células cornificadas.

El mismo día que no se detectaron células cornificadas, se extrajo de cada rata una muestra de 0,1 mL de sangre para la

30 determinación de los niveles basales de estriol mediante EIA (Kit Comercial Oxford Biomedical).

Al día siguiente se administraron las 4 formulaciones a los 4 grupos experimentales y se tomaron muestras de 0,25 mL de sangre a los 30 min. y a las 1, 2, 4, 6, 8, 24 y 48 horas.

Coincidiendo con el último muestreo (48 h) se realizó el primer frotis vaginal. Se siguieron realizando frotis vaginales diarios hasta la aparición de células cornificadas y entonces se dejaron de hacer.

5

Determinación de niveles plasmáticos de estriol

Las muestras de sangre se centrifugaron a 12000 rpm durante 2 min. para la obtención de plasma que se congeló a -20°C. Una vez hecha la extracción de la última muestra de sangre (48 h) se procedió a la extracción de estriol de las muestras de plasma y a su inmediata determinación mediante EIA.

Los resultados obtenidos se muestran en la tabla II.

Tabla II

15

Tiempo	Niveles plasmáticos de estriol (ng/ml)			
	Form.T	Form.E	Form.Q	Form.S
Basal	0.152	0.144	0.131	0.109
30 minutos	1.405	7.665	0.854	0.635
1 hora	1.680	5.035	4.106	0.857
2 horas	0.684	0.970	0.666	0.289
4 horas	0.846	0.648	0.283	0.264
6 horas	0.932	1.932	0.837	0.426
8 horas	0.304	0.661	0.335	0.433
24 horas	0.333	0.390	0.221	0.224
48 horas	0.250	0.285	0.266	0.267

Determinación de actividad estrogénica.

20 Se introdujo, a través de la vulva, 1 mL de solución salina estéril en la vagina de las ratas y cuidadosamente se realizó la extracción de exudado. A continuación se procedió a la extensión del frotis. Por cada rata se realizaron dos frotis, que fueron fijados y teñidos, uno con el método de Diff-Quick y otro con el

25 de Papanicolau.

El efecto del tratamiento con cada una de las formulaciones se observó en función de la aparición de epitelio vaginal cornificado, según el test de Allen-Doisy. Este es un test de actividad estrogénica. La desaparición de leucocitos y la 5 aparición de células cornificadas en el frotis vaginal constituye un resultado positivo.

Los resultados obtenidos se muestran en la tabla III.

Tabla III

10

Día	Nº de ratas con presencia de células cornificadas					
	0	2	3	4	5	6
Form. T	0/8	8/8	-	-	-	-
Form. E	0/8	8/8	8/8	-	-	-
Form. Q	0/8	7/8	7/8	7/8	7/8	7/8
Form. S	0/8	7/8	8/8	-	-	-

15 El análisis de los resultados obtenidos permite concluir que las formulaciones de la presente invención, a pesar de tener concentraciones entre 2 y 50 veces menores, muestran una eficacia terapéutica similar a la de la formulación comercialmente disponible (Formulación T).

20 EJEMPLOS

La invención se ilustra con los siguientes ejemplos no limitativos:

1- Formulación de progesteron

25	Progesterona	25 % (p/p)
	Carbopol 971P	0,25 %
	Policarbofil AA-1	0,75 %
	Propilenglicol	10 %
	Cremophor	10 %

	Metilparabeno	0,15 %
	Propilparabeno	0,05 %
	NaOH	csp pH 4,5
	Agua	csp 100 %

5

2- Formulación de estriol

	Estriol	0,05 % (p/p)
	Carbopol 971P	0,5 %
	Policarbofil AA-1	1,5 %
10	Glicerina	10 %
	Metilparabeno	0,15 %
	Propilparabeno	0,05 %
	NaOH	csp pH 4,5
	Agua	csp 100 %

15

3- Formulación de estriol

	Estriol	0,005 % (p/p)
	Carbopol 971P	0,5 %
	Policarbofil AA-1	1,5 %
20	Glicerina	10 %
	Metilparabeno	0,15 %
	Propilparabeno	0,05 %
	KOH	csp pH 4,5
	Agua	csp 100 %

25

4- Formulación de clotrimazol

	Clotrimazol	25 % (p/p)
	Carbopol 971P	0,25 %
	Policarbofil AA-1	0,75 %
30	Glicerina	10 %
	Cremophor	10 %
	Metilparabeno	0,15 %
	Propilparabeno	0,05 %
	KOH	csp pH 4,5
35	Agua	csp 100 %

5- Formulación de clindamicina

5

Clindamicina	10 % (p/p)
Carbopol 971P	0,25 %
Policarbofil AA-1	0,75 %
Propilenglicol	10 %
Metilparabeno	0,15 %
Propilparabeno	0,05 %
NaOH	csp pH 4,5
Agua	csp 100 %

## REIVINDICACIONES

1. Formulación bioadhesiva caracterizada porque comprende:

- un primer polímero gelificante bioadhesivo del tipo del ácido acrílico entrecruzado con divinilglicol, en una cantidad entre 0,1% y 5% en peso de la formulación,
- un segundo polímero gelificante bioadhesivo, seleccionado entre los polímeros del ácido acrílico entrecruzado con alilsucrosa o aliléteres del pentaeritritol, en una cantidad comprendida entre 0,1% y 5% en peso de la formulación,
- un agente hidratante en una cantidad entre 0% y 20% en peso de la formulación,
- un componente graso en una cantidad entre 0% y 20% en peso de la formulación,
- un solubilizante en una cantidad entre 0% y 20% en peso de la formulación,
- un agente neutralizante, seleccionado de NaOH, KOH, trietanolamina, en cantidad suficiente para situar el pH de la formulación entre 2 y 6,
- agua, en cantidad suficiente para completar la formulación.

2. Formulación de acuerdo a la reivindicación 1 caracterizada porque el polímero de ácido acrílico entrecruzado con divinilglicol es Policarbofil AA1.

25

- 3. Formulación de acuerdo a la reivindicación 1 caracterizada porque el polímero de ácido acrílico entrecruzado con alilsucrosa o aliléteres del pentaeritritol es Carbopol 971P.

4. Formulación de acuerdo a la reivindicación 1 en la que el agente hidratante es seleccionado entre glicerina, propilen-glicol, dipropilenglicol, polietilenglicoles, poligliceroles, sorbitol, pentaeritriol, derivados de metiléter de glucosa.

5. Formulación de acuerdo a la reivindicación 1 en la que el componente graso es seleccionado entre parafina, vaselina,

aceite mineral, aceites vegetales, aceites vegetales hidrogenados.

6. Formulación de acuerdo a la reivindicación 1 en la que el solubilizante es seleccionado entre ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol y derivados polioxietilenados de aceite de ricino.
7. Formulación de acuerdo a las reivindicaciones anteriores caracterizada porque además comprende un agente conservante seleccionado entre parabenos, ácido benzoico o sus sales, ácido sórbico o sus sales, en una cantidad entre 0,02% y 1% en peso de la formulación.
8. Formulación de acuerdo a las reivindicaciones anteriores caracterizada porque además comprende un ingrediente farmacéuticamente activo seleccionado entre hormonas, antibacterianos, antimicóticos, antiprotozoarios, agentes anti-STD, espermicidas, anestésicos locales, anti-inflamatorios, inductores del parto, relajantes del músculo liso.
9. Formulación de acuerdo a la reivindicación 8 caracterizada porque el ingrediente activo es la hormona progesterona en cantidad farmacéuticamente eficaz y no tóxica, y porque es administrada de modo de obtener niveles séricos de progesterona de 7 a 20 ng/ml.
10. Formulación de acuerdo a la reivindicación 8 en la que la progesterona es progesterona natural micronizada.
11. Formulación de acuerdo a la reivindicación 8 caracterizada porque el ingrediente activo es la hormona estriol en una cantidad farmacéuticamente eficaz y no tóxica.

12. Formulación de acuerdo a la reivindicación 8 caracterizada porque el ingrediente activo es el antimicótico clotrimazol en una cantidad terapéuticamente eficaz y no tóxica.

13. Formulación de acuerdo con la reivindicación 8  
5 caracterizada porque el ingrediente activo es el antibacteriano clindamicina en una cantidad terapéuticamente eficaz y no tóxica.

14. Procedimiento para la preparación de las formulaciones de acuerdo con las reivindicaciones anteriores caracterizado  
10 porque comprende las etapas de:

- añadir los polímeros gelificantes sobre el agua destilada e ir agitando energicamente hasta lograr una perfecta dispersión,
- ir agregando sobre la mezcla el agente neutralizante mientras se agita hasta lograr el pH adecuado,
- incorporar el resto de los componentes de la formulación al gel resultante de la etapa anterior.

15. Uso de las formulaciones de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 13 en la preparación de un medicamento de aplicación en mucosas.  
20

16. Uso de la formulación de acuerdo con la reivindicación 9 o 10 en la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de deficiencias de la fase lútea.

17. Uso de la formulación de acuerdo con la reivindicación 11 en la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de atrofia urogenital por déficit estrogénico.  
25

18.. Uso de la formulación de acuerdo con la reivindicación 12 en la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de candidiasis vaginal.

19. Uso de la formulación de acuerdo con la reivindicación 13 en la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de vaginosis por agentes infecciosos.

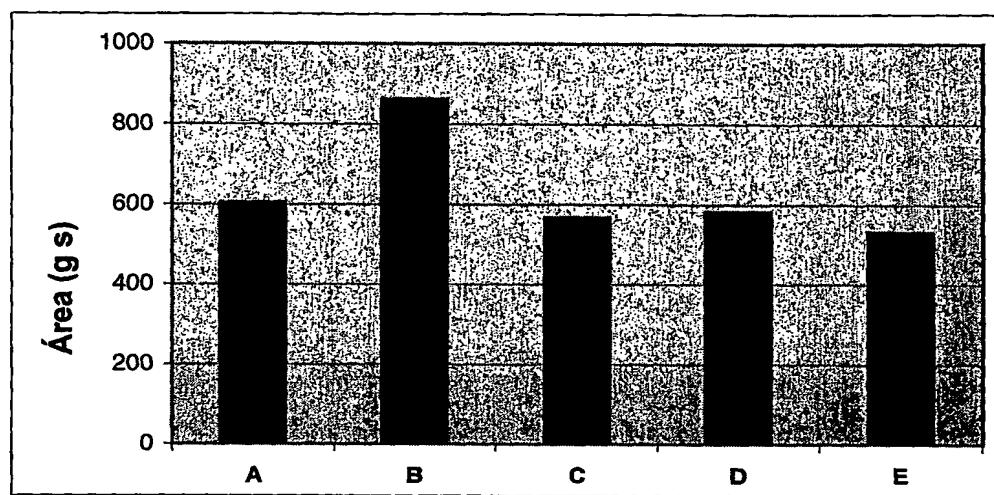


Gráfico 1.

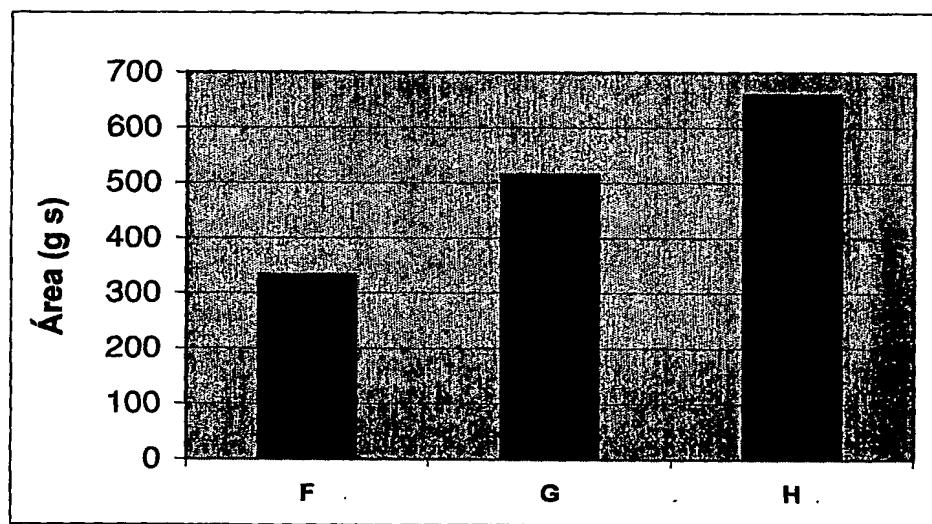


Gráfico 2.

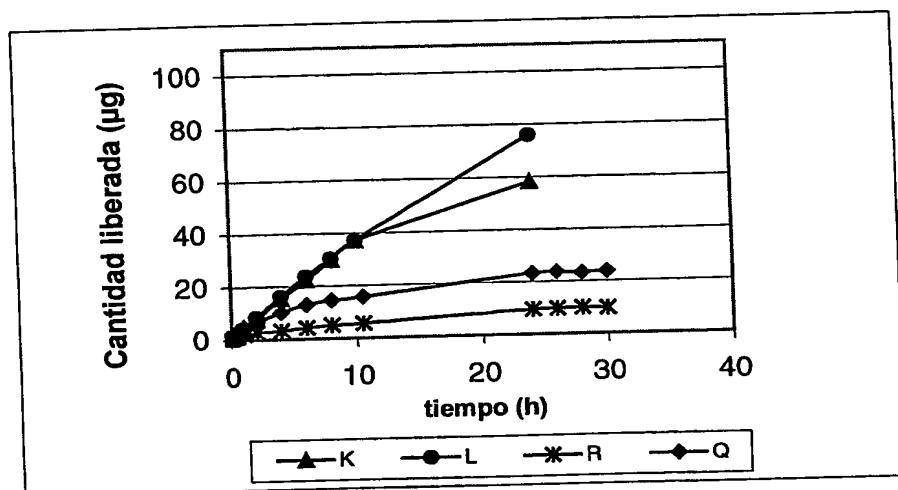


Gráfico 3.

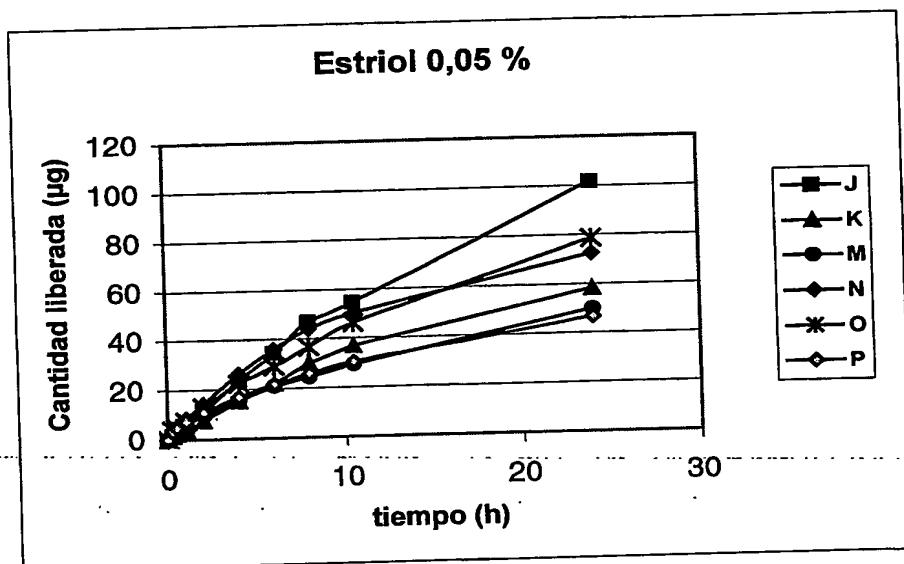


Gráfico 4.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

**BLACK BORDERS**

**IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

**FADED TEXT OR DRAWING**

**BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

**SKEWED/SLANTED IMAGES**

**COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

**GRAY SCALE DOCUMENTS**

**LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

**REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

**OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**